

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平4-234324

(43)公開日 平成4年(1992)8月24日

(31)Int.Cl.¹
A 61 K 33/06
9/68
C 07 H 13/06

識別記号
A C L
8347-4C
7329-4C

F 1

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数7(全5頁)

(21)出願番号 特願平3-19955

(22)出願日 平成3年(1991)7月11日

(31)優先権主張番号 P 4 0 2 2 9 4 4. 0

(32)優先日 1990年7月19日

(33)優先権主張国 ドイツ (DE)

(71)出願人 591082596

メルク パテント ゲゼルシヤフト ミツ
ト ベシニレンクテル ハフング
MERCK PATENT GESELL
SCHAFT MIT BESCHRAN
KTER HAFTUNG
ドイツ連邦共和国 デー-6100 ゲルムシ
ユタツ フランクフルター シュトラー
セ 250

(70)代理人 弁理士 若林 忠

最後頁に続く

(54)【発明の名前】 味噌可能なスクラルフェート醸料

(57)【要約】

【目的】 味噌し得る大きさで、味が良く、さらに味または有効成分の溶解性を不利に変えることなくダイエットのためにまたは他の健康を損ねる理由で難または甘味料の含有量を最少限度にすることができるスクラルフェート含有醸料を提供すること。

【構成】 味噌可能な醸料または替衣類の形態の医薬組成物であって、医薬成分のスクラルフェートのほかに少なくとも1種の酒渣に難溶可溶かつ生理学的に許容しうるゲル形成剤および糖および/または糖代用品を本質的に含んでいることを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 少なくとも1種の生理学的に許容しうるゲル形成剤を含んでいることを特徴とする咀嚼可能なスクラルフェート含有難溶剤または糖衣錠の形態の医薬組成物。

【請求項2】 少なくとも1種の糖および/または糖代用品をさらに含んでいることを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 スクラルフェートとゲル形成剤との比率が重量比で10:1～100:1であることを特徴とする請求項1または2記載の医薬組成物。

【請求項4】 ゲル形成剤がキサンタンガム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはトリウムカルボキシメチルセルロースであることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項5】 スクラルフェートと糖または糖代用品との比率が重量比で2:1～10:1であることを特徴とする請求項2～4のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項6】 糖代用品がシリピトールまたはマンニトールであることを特徴とする請求項1～6のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項7】 スクラルフェートを少なくとも1種のゲル形成剤と、および少なくとも1種の糖または糖代用品および/または防腐剤および/または着色剤と混合し、そして圧縮して4.0～1.20ニュートンの平均引張り強さを有する難溶剤とすることを特徴とする請求項1～6のいずれかに記載の医薬組成物を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、葉酸成分としてスクラルフェート(sucralfate)を含んでいる咀嚼可能な難溶剤または糖衣錠の形態の医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 スクラルフェート【「ケルゴンタ(UGeorganat)」：登録商標】は抗酸化・酵素抑制・アスピリアルミコウムのことである。それはDE-A1, 5,68, 346に開示され、また十二指腸潰瘍、胃潰瘍および過敏性食道炎を治療するためおよびその再発を予防するために人用の医薬に使用されている。さらに、歯医学における歯科および/または下痢の治療に効果のあるスクラルフェートの有効な作用がDE-A3, 322, 078に記載されている。

【0003】 スクラルフェートの作用は、主としてペプシンとの結合および制酸効果によって明確される。スクラルフェートは非常に耐性があり、消化管中の酸性操作中、特に4以下pHにおいてその作用を発揮する。その場合、スクラルフェートは胃および十二指腸の粘膜を保護層で覆う。目された粘膜部に対する好ましい結合力によってそこをなお一層保護し、その結果効果の持続時間が高まり、粘膜およびその機能が再活性される。

【0004】 従来、スクラルフェート含有難溶剤は、DE-A3, 430, 805に開示されているように水に懸濁することができる粉末または顆粒等の固体形態あるいは変な比率しない懸濁剤等の液状形態の形態で販売して使用されてきた。US4, 684, 534もスクラルフェート含有難溶剤を表示している。しかしながら、一用意品が有効成分で約10%と比較的高いゆえに、大きすぎるがそうしなければ摂取することができない難溶剤が必要であるので、確実に飲む込む難溶剤または糖衣錠は実際に使用することができない。難溶剤は小さく、それに伴って少ない量のスクラルフェートを含む場合、1日に必要な用量を達成するために複数の錠をはねだすやさねばならない。しかしながら、このことは極めて不便であると考える。さらに、水または飲料がたえず必要となる。しかしながら、摂取するのに最も簡単な形態はゆっくり噛むことができる。または口の中で溶解される難溶剤である。それらは、顆粒または粉末と比較して被膜錠を不必要にすることができるという利点があり、また溶解懸濁液と比較して空間が少くかつ重量が軽くなり、したがってかなり良好に移動することができるという利点がある。

【0005】 しかしながら、これまで咀嚼可能な難溶剤または糖衣錠は市場に受け入れられなかつた。おそらくこの理由は、スクラルフェートの溶解性を増大させるため比較的大量の水溶性助剤、特に糖または糖代用品および重炭酸をこの種の難溶剤または難溶剤に加えたとしてもこの様な効果が不十分に味気無く、いらいらさせかづらつく味であるということらしい。さらに、水溶性助剤の含有量を高くする必要があるということは、既存技術の咀嚼可能なスクラルフェート含有難溶剤が、特に子供に対して許容し得ない大きさ(2g以上)をしばしば有することを意味する。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、苦味し得る大きさで、味が良く、さらに味覚または有効成分の溶解性を不利に変えることなくダイエットのためにまたは他の健康を損ねる理由で糖衣錠または甘味料の含有量を最少限にすることができるスクラルフェート含有難溶剤を開発することにある。

【0007】 糖衣錠のゲル形成剤をスクラルフェートの約1～10%の量で有効成分/助剤混合物に添加すると、良好で咀嚼可能な難溶可能なスクラルフェート含有難溶剤または糖衣錠を得ることができることここに発出した。

【0008】 さらに、牛乳等に許容しうるゲル形成剤を使用することは、または糖代用品の量を7.5%まで減少させることができることを意味する。本発明の難溶剤または糖衣錠を咀嚼し吸うと、この咀嚼可能な難溶剤に接触する唾液が自然に崩壊し、このためクリームのようなコンシスティンシーを有する容易に飲み込む驚くべき程に味の好み感應液が生じる。難溶剤を形成する際に、本發

明の医薬部外品は長い歴史しか示さない。スクラルフェート含有滴眼液にゲル形成剤としてキセサンタミンを配合することができるがD-E-A-3, 43.0, 8.0に記載されている。しかしながら、それらは単に適度な滴眼液の安定剤としてそこに使用されているに過ぎない。あるいはまた、前記ゲル形成剤は被膜、懸濁液またはペーストの粘度を上げるために配合されることが記載されている。

50009

【課題を解決するための手段】かくして、本発明は、少なくとも1種の生理学的に容認しうるゲル形成剤を含んでいることを特徴とする咀嚼可能なスクランブルフェート含有剤または糖衣剤の形態の医薬品成形に関する。

【0010】特に、本発明は、少なくとも1種の糖および/または糖代用品をさらに含んでいることを特徴とする対応する医薬組成物に関する。

【0011】さらに、本発明は、スケラルフェートを少なくとも1種のゲル形成剤と、および少なくとも1種の糖または糖代用品および/または助剤および/または賦形剤と混合し、そして圧縮して4.0～12.0ニュートンの平均引張り強さを有する強度とすることを特徴とする医療用成形物を製造する方法に関する。

〔0012〕本明発の医薬組成物において特に適切なゲル形成剤は、それらが通常十分かつ迅速に膨潤し、また生理学的に十分耐性があるので高分子量多糖またはセルロース類似体である。

【0013】そのように遅延なゲル形成剤の例はキサンタンガム；ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース等のメチルセルロース；ヒドロキシセルロース；ヒドロキシプロピルセルロース；アルギン酸塗；トライカント；およびその他の可溶性澱粉である。これらの物質は常に有効されおり、通常被膜崩壊の純度要件および品質規制を満たしている。本発明の被膜崩壊組成物の部分として特に好いいゲル形成剤はキサンタンガム、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびメチルセルロース類。特にヒドロキシプロピルメチルセルロースである。種々のゲル形成剤を使用することも可能である。この場合、ヒドロキシプロピルメチルセルロースをキサンタンガムとのまたはナトリウムカルボキシメチルセルロースとキサンタンガムとの混合物が特に適している。

【0014】本発明によれば、有効成分のスクランブルフェートに対するゲル形成剤の量は0.5～2.0重量%で充えることができ、2～10重量%で使用するのが好ましい。例えば、1000mg/1錠の有効成分の平均用量に対し、好ましくは2.0～10.0mgのゲル形成剤を必要とする。

【0015】本発明の咀嚼可能なスクラルフェート塗料を製造するためには、通常の市販塗料成分である、好ましくは50ミクロン以下の粒径を有する樹脂粉とそこに使用される、1粒当たり75.0

～1250mg、好ましくは1000mgのスクランブルアートが使用される。

【10016】本完明の咀嚼可能な練剤はさうに水溶性糖およびまたは新代用品を含んでいのが好ましい。グロコース、マルトース、スクロース、デキストロース、フルクトース、ソルビトール、マンニトールおよびその他の天然および人工甘味料がその板なものとして適している。好ましい物質はソルビトールおよびマンニトールである。種々の糖または新代用品の混合物も適している。

【0017】公知の錠剤におけるスクラルフェート/苦味化比は常にも口に合う錠剤を得るために1:1:1であらねばならないが、本発明の錠剤においては、味または唾液に対する錠剤溶解を決定的に損なうことなく維持または錠剤商品量を明らかに減らすことができる。しかしながら、長い含有量がダイエットのためまたは虫歯を予防するためで温めて服用。

【0018】本発明の阻害可能な姫剤における好ましいスクラルフェート/摺比は2:1から10:1までであり、これは1粒当たり約100～350mgの量に相当する。もちろん、それより多い量を用いることも可能である。

【0019】適切ならば、さらに天然または合成香料、香料および助剤並びに、例えばステアリン酸マグネシウムまたはトリステアリン酸グリセリン等の触感剤を添加することができる。泡剤全量におけるこれらの物質の割合は好ましくは2~8質量%で変わらう。

【0020】本発明の吸着可能なスクラルフェート鉱粉に他の有効成分、例えば前酸英、鉄産葉、鍛酸泡葉、H₂受容体遮断葉、非ステロイド性抗リウマチ薬および一般に酸分極を阻害する薬剤のようなスクラルフェートと

併用できることが知られている薬剤を添加することも可能である。これらの薬剤にはEP107, 209に記載されたアミノ酸も含まれている。これらのアミノ酸は粘液を軟化するスクランフルエートの作用を向上させる。

【0021】本発明の組成可能なスクランフルエート組成物を医療に使用する範囲は最初に述べた公知の滑形のスクランフルエートと全く類似している。

【0022】本発明の医薬組成物は、例えば次の通りに製造することができる。第一の工場において、好ましく

は緒または緒代用品あるいは前述の水溶性顔料剤と共にスクラルフェート粒子からそれらのあるものは工業的規範で使用されている公知の通常の方法によって顔料を製造する。

【0023】一例として、例えは塩または糖混合物を水に溶解し、この糖溶液を市販の冷蔵庫中50～80℃でスクラルフェート泡子(約20～50ミクロン)に繁殖する。このようにして凍結された有効成分は、好ましくは筋分け(約4.0～6.0ムッシュ/cm³)し、そして、冷切たうえで、そのままトマトやキウイなどの果物と一緒に冷蔵庫で保存する。

他の成分と共にゲル形成剤またはゲル形成剤混合物と強く混合する。圧縮の用意ができる混合物を引き続ぎ市販の鉛削成形機で鉛削に成形する。このための圧力は、得られる咀嚼可能な鉛削が4.0～12.0ニュートン、好ましくは6.0～10.0ニュートンの平均引張り強さを有するように選択される。このようにして製造された鉛削の機械特性はゲル形成剤を使用しない従来技術によって製造された鉛削と比較して驚くべきほどに有利である。通常は、より低い圧力を用いることができる。

【0024】咀嚼可能な糖衣錠を製造するためには、製造した鉛削に通常の方法によってかみ薬用の防腐剤および着色剤を用いてコーティングを設ける。その様な適切なコーティングの可能な組成を実施例3に示す。

【0025】例えば糊酸カルシウムのような高用量を必要とする他の不溶性防腐剤と共に咀嚼可能な鉛削用のゲル形成剤を使用することも、一般に上述の有利な特性、特に味および唾液に対する溶離挙動を達成するため非常に適している。

【0026】

【実施例】【実施例1】3.605 gのスクロースを6.20 gの水に溶かし、そして溶離強度換算で70°Cで10 kPa

【0028】

	スクラルフェート	1000.0	1000.0
a)	フルクトース	360.5	650.0
	キサンタンガム	24.0	24.0
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10.0	15.0
	ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0
	トリステアリン酸グリセリン	15.0	16.0
	レモンフレーバー	1.5	2.0
b)	スクラルフェート	1000.0	1000.0
	マンニトール	360.0	600.0
	キサンタンガム	100.0	25.0
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10.0	10.0
	ステアリン酸マグネシウム	15.0	16.0
	トリステアリン酸グリセリン	15.0	16.0
	アスパルテーム	6.0	8.0
	オレンジフレーバー	1.5	1.5
c)	スクラルフェート	1000.0	1000.0
	マンニトール	360.5	600.0
	キサンタンガム	24.0	24.0
	ナトリウムカルボキシメチルセルロース	10.0	10.0
	ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0
	トリステアリン酸グリセリン	15.0	15.0
	カラメルフレーバー	1.5	1.5
	サッカリンナトリウム	2.0	2.0
d)	スクラルフェート	1000.0	1000.0
	ソルビトール	260.5	325.0
	スクロース	100.0	325.0
	キサンタンガム	24.0	24.0
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10.0	15.0
	ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0

gのスクラルフェートに飛沫し、そして吐出し温度が50°Cになるまで乾燥した。このようにして被覆されたスクラルフェートを約4.5ミッシュ/ cm^2 のスクリーンで分離し、そして0.240 kgのキサンタンガム、0.150 kgのステアリン酸マグネシウム、0.150 kgのトリステアリン酸グリセリンおよび1.5 kgのペパーミントフレーバーと強く混合した。次に、圧縮の用意ができる混合物を回転式プレス成形機を用いて咀嚼可能な鉛削が約10.0ニュートンの平均引張り強さを有するような圧力を鉛削に成形した。以下の組成の鉛削を製造した。

【0027】

スクラルフェート	1000.0mg
スクロース	360.5mg
キサンタンガム	24.0mg
ステアリン酸マグネシウム	15.0mg
トリステアリン酸グリセリン	15.0mg
ペパーミントフレーバー	1.5mg

【実施例2】以下の組成の咀嚼可能な鉛削を実施例1に準じて製造した(単位: mg)。

【0028】

	スクラルフェート	1000.0	1000.0	1000.0
a)	フルクトース	360.5	650.0	650.0
	キサンタンガム	24.0	24.0	24.0
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10.0	15.0	15.0
	ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	20.0
	トリステアリン酸グリセリン	15.0	16.0	15.0
	アスパルテーム	6.0	8.0	4.0
	オレンジフレーバー	1.5	1.5	2.0
b)	スクラルフェート	1000.0	1000.0	1000.0
	マンニトール	360.0	100.0	650.0
	キサンタンガム	100.0	25.0	4.0
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10.0	10.0	15.0
	ステアリン酸マグネシウム	15.0	16.0	20.0
	トリステアリン酸グリセリン	15.0	16.0	15.0
	アスパルテーム	6.0	8.0	4.0
	オレンジフレーバー	1.5	1.5	2.0
c)	スクラルフェート	1000.0	1000.0	1000.0
	マンニトール	360.5	100.0	650.0
	キサンタンガム	24.0	24.0	24.0
	ナトリウムカルボキシメチルセルロース	10.0	10.0	25.0
	ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	25.0
	トリステアリン酸グリセリン	15.0	15.0	25.0
	カラメルフレーバー	1.5	1.5	5.0
	サッカリンナトリウム	2.0	2.0	1.0
d)	スクラルフェート	1000.0	1000.0	
	ソルビトール	260.5	325.0	
	スクロース	100.0	325.0	
	キサンタンガム	24.0	24.0	
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10.0	15.0	
	ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	

7	トリステアリン酸グリセリン	15.0	15.0		
	ペバミントフレーバー	1.5	2.0		
e)	スクラルフェート	1000.0	1000.0	1000.0	
	マンニトール	600.0	—	300.0	
	ソルビトール	—	600.0	300.0	
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10.0	10.0	15.0	
	ナトリウムカルボキシメチルセルロース	15.0	—	—	
	アルギン酸ナトリウム	—	25.0	—	
	トラガカント	—	—	50.0	
	ステアリン酸マグネシウム	15.0	15.0	15.0	
	トリステアリン酸グリセリン	15.0	15.0	15.0	
	カラメルフレーバー	1.5	1.5	1.5	

[実施例3] 以下の組成の範例用コーティングを調製した (単位: mg)。

<u>サブコーティング</u>			
ゼラチン	2.0	2.0	
アラビアゴム	4.5	4.5	
スクロース	60.0	—	
ソルビトール	—	24.0	
マンニトール	—	45.0	
タルク	37.0	37.0	
白陶土	45.0	45.0	
二酸化チタン	22.5	22.5	
<u>メインコーティング</u>			
スクロース	490.0	—	
ソルビトール	—	325.0	
マンニトール	—	165.0	
タルク	50.0	50.0	
二酸化チタン	30.0	30.0	
カルナウバ蠟	2.0	—	
蜜蠟	—	2.0	

フロントページの続き

(72)発明者 ハンス ベーダー ヴェッケンマン
ドイツ連邦共和国 デーー6100 グルムシ
ユタット フランクフルター シュトラー
セ 250

(73)発明者 ハンス-ゴコンダー シュヴァンブル
ドイツ連邦共和国 デーー6100 グルムシ
ユタット フランクフルター シュトラー
セ 250